

# FARMAÇÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap



## REVISIÓN

# Estatinas en pacientes sin enfermedad cardiovascular: una revisión crítica

M.C. Montero-Balosa<sup>a,\*</sup>, R. Fernández-Urrusuno<sup>a</sup> y J.R. Boxó-Cifuentes<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Distrito Sanitario de Atención Primaria Aljarafe de Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla, España

<sup>b</sup>Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Puerta Blanca, Distrito Sanitario de Atención Primaria de Málaga, Servicio Andaluz de Salud, Málaga, España

Recibido 18 de septiembre de 2012; aceptado 8 de octubre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Prevención primaria;  
Enfermedades  
cerebrovasculares;  
Hipercolesterolemia;  
Lipoproteínas de baja  
densidad (LDL)

**Resumen** Se muestra una revisión crítica de los metaanálisis que evalúan la eficacia de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y Cochrane (período: enero 2005 a diciembre de 2011) de metaanálisis de ensayos clínicos dirigidos a estudiar el efecto de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Se utilizó el cuestionario PRISMA para evaluar la precisión y fiabilidad de los metaanálisis. Se seleccionaron un total de 9 metaanálisis (promedio de pacientes: 88.006). Cinco estudios encontraron beneficio en los eventos cardiovasculares mayores (rango del riesgo relativo [RR]: 0,69-0,85). Siete metaanálisis obtuvieron mejoras en los eventos coronarios mayores (rango RR: 0,61-0,77). No hubo concordancia en los resultados de mortalidad total, mortalidad coronaria y accidentes cerebrovasculares. Esta revisión crítica de los últimos metaanálisis sugiere un modesto beneficio de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

© 2012 SEFAP. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Primary prevention;  
Cerebrovascular  
disorders;  
Hypercholesterolemia;  
Low density  
lipoproteins (LDL)

### Statins in patients without cardiovascular disease: a critical review

**Abstract** It shows a critical review of meta-analysis assessing the efficacy of statins in primary prevention of cardiovascular disease. We searched MEDLINE, EMBASE and Cochrane (period: January 2000 to December 2011) for meta-analysis of randomized trials conducted to study the effect of statins in primary prevention of cardiovascular disease. We used PRISMA statement to evaluate accuracy and reliability of meta-analysis. We selected 9 meta-analysis (mean of patients: 88.006). Five studies found a benefit in mayor cardiovascular events (range of relative

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mc.montero.sspa@juntadeandalucia.es (M.C. Montero Balosa).

risk [RR]: 0.69-0.85). Seven meta-analysis obtained improvement in mayor coronary events (range of RR: 0.61-0.77). There was no agreement between the results of total mortality, coronary mortality and cerebrovascular events. This critical review of meta-analysis suggests a modest benefit of statins in a primary prevention set-up.

© 2012 SEFAP. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El ensayo clínico 4S<sup>1</sup> fue el primero que demostró la reducción de la morbimortalidad con una estatina en pacientes con alto riesgo cardiovascular (RCV). La utilización de las estatinas en el paciente con enfermedad cardiovascular está ampliamente aceptada por las guías de práctica clínica, sociedades científicas y profesionales sanitarios<sup>2,3</sup>.

El beneficio de estos fármacos en el paciente sin enfermedad cardiovascular no parece estar tan claro, si tenemos en cuenta los resultados contradictorios que arrojan los diferentes metaanálisis<sup>4-12</sup> que han sido publicados recientemente. La combinación de estudios a través de un metaanálisis incrementa la potencia estadística y mejora la precisión en la estimación de la magnitud del efecto. El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión crítica de los resultados de los metaanálisis que han evaluado la eficacia de las estatinas en pacientes en prevención primaria en los últimos años.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de los metaanálisis dirigidos a estudiar el efecto de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Embase y Cochrane, acotando el periodo de años de enero de 2005 a diciembre de 2011. El idioma seleccionado fue inglés o español. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda basada en términos MeSH: "primary prevention" or "cardiovascular" and "meta-analysis" and "statins".

Se consideró como criterio de inclusión que el nivel de calidad del metaanálisis, valorado según cuestionario PRISMA<sup>13</sup>, fuese  $\geq 20$ . Se excluyeron los metaanálisis que abordaban poblaciones específicas como diabéticos, la mujer o el anciano y los que analizaban únicamente el efecto de dosis intensivas de estatinas o su efecto en la prevención del accidente cerebrovascular (ACV).

Se analizaron las siguientes variables de resultados: eventos cardiovasculares mayores (combinado de eventos coronarios mayores, revascularización coronaria y ACV), eventos coronarios mayores (combinado de infarto de miocardio no mortal y muerte coronaria), eventos cerebrovasculares (ACV fatal y no fatal), mortalidad coronaria y mortalidad total.

## Resultados

Un total de 9 metaanálisis<sup>4-12</sup> reunieron los criterios de inclusión (fig. 1), con un promedio de 88.006 pacientes. Las características de la población seleccionada en cada estudio y los resultados obtenidos se muestran en las tablas 1 y 2, respectivamente. Cinco estudios encontraron beneficio en los eventos cardiovasculares mayores (RR: 0,69-0,85). Siete metaanálisis obtuvieron mejoras en los eventos coronarios mayores (RR: 0,61-0,77). No hubo concordancia entre los resultados de mortalidad total, mortalidad coronaria y ACV.

La calidad de los metaanálisis (valoración PRISMA<sup>13</sup>) se recoge en la tabla 3. El valor medio obtenido fue de 21,2 puntos (máximo 27).

La tabla 4 muestra las principales conclusiones extraídas por los investigadores.

## Discusión

La evaluación crítica de los metaanálisis permite concluir que las estatinas en prevención primaria se muestran eficaces en la reducción de los eventos cardiovasculares y coronarios. El beneficio sobre la mortalidad total o coronaria o sobre los eventos cerebrovasculares resulta más controvertido. Las diferencias en las conclusiones de los metaanálisis

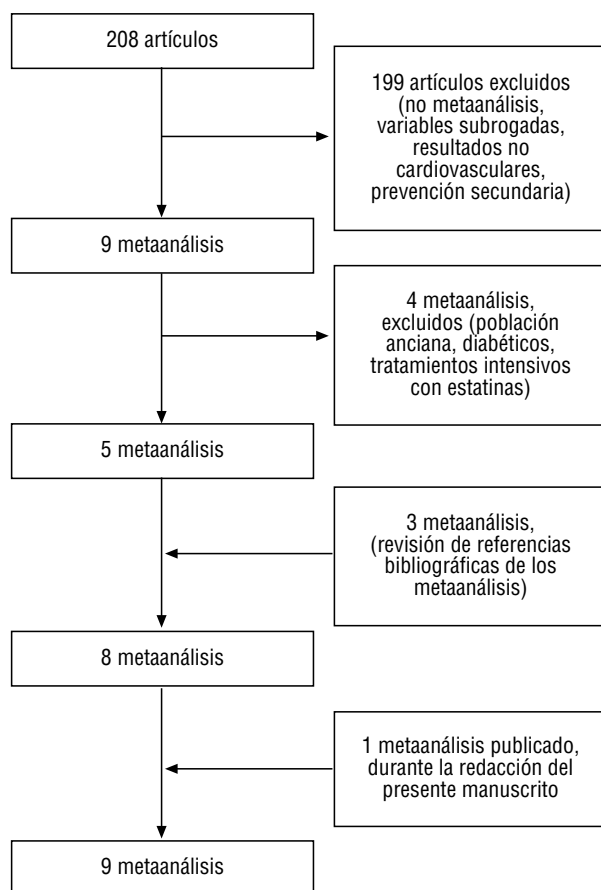


Figura 1 Diagrama de selección de metaanálisis.

**Tabla 1** Descripción de la población incluida en los metaanálisis

Metaanálisis	Nº de ensayos clínicos	Nº de pacientes	Media Seguimiento (años)	Mujeres (%)	Diabéticos (%)	Sin enfermedad cardiovascular (%)
CCT Collaboratos, 2005 <sup>4</sup>	15	90.056	4,7	21.575 (24%)	18.686 (21%)	41.354 (46%)
Thavendiranathan et al, 2006 <sup>5</sup>	7	42.848	4,3	10.800 (27%) <sup>a</sup>	7.068 (16%)	38.563 (90%)
Mills et al, 2008 <sup>6</sup>	20	65.261	3,6	27.528 (42%)	15.435 (24%)	55.791 (86%)
Brugts et al, 2009 <sup>7</sup>	10	70.388	4,1	23.681 (34%)	16.078 (23%)	65.943 (94%)
Ray et al, 2010 <sup>8</sup>	11	65.229	3,7	22.830 (35%)	12.394 (19%)	65.229 (100%)
CCT Collaboratos, 2010 <sup>9</sup>	26	169.138	4,9	45.495 (27%)	32.210 (19%)	70.025 (41%)
Tonelli et al, 2011 <sup>10</sup>	29	80.711	2,4	27.679 (34%)	255 (0,3%)	75.028 (93%)
Taylor F et al 2011 <sup>11</sup>	14	34.272	3,3	11.653 (34%)	7.243 (21%) <sup>b</sup>	30.845 (90%) <sup>c</sup>
CCT Collaboratos, 2012 <sup>12</sup>	27	174.149	5,0 <sup>d</sup>	46.542 (27%)	33.799 (19%)	69.959 (40%)

<sup>a</sup>Se excluyen los datos demográficos del HPS (Heart Protection Study) por falta de disponibilidad. <sup>b</sup>Datos disponibles sólo en 7 ensayos clínicos. <sup>c</sup>Valor mínimo indicado por los autores. <sup>d</sup>Estimado por Kaplan-Meier.

**Tabla 2** Resultados de los metaanálisis, expresados en riesgo relativo e intervalos de confianza al 95%

Metaanálisis	Eventos cardiovasculares mayores	Eventos coronarios mayores	Mortalidad total	Mortalidad coronaria	Eventos cerebrovasculares
CCT Collaboratos <sup>a</sup> , 2005 <sup>4</sup>	0,79 (0,77-0,81)	0,77 (0,74-0,80)	0,88 (0,84-0,91)	0,81 (0,76-0,85)	0,83 (0,78-0,88) <sup>b</sup>
Thavendiranathan et al, 2006 <sup>5</sup>	—	0,71 (0,60-0,83)	0,92 (0,84-1,01)	0,77 (0,56-1,08)	0,86 (0,75-0,97)
Mills et al, 2008 <sup>6</sup>	0,85 (0,77-0,95)	—	0,93 (0,87-0,99)	0,46 (0,26-0,79) <sup>d</sup>	0,88 (0,78-1,00) <sup>b</sup>
Brugts et al, 2009 <sup>7</sup>	—	0,70 (0,61-0,81)	0,88 (0,81-0,96)	—	0,81 (0,71-0,93)
Ray et al, 2010 <sup>8</sup>	—	—	0,91 (0,83-1,01)	—	—
CCT Collaboratos <sup>a</sup> , 2010 <sup>9</sup>	0,79 (0,77-0,81)	0,76 (0,73-0,79)	0,90 (0,87-0,93) <sup>c</sup>	0,80 (0,73-0,86)	0,85 (0,80-0,90) <sup>b</sup>
Tonelli et al, 2011 <sup>10</sup>	—	0,63 (0,50-0,79)	0,90 (0,84-0,97)	0,96 (0,50-1,85)	0,81 (0,68-0,96) <sup>b</sup>
Taylor F et al, 2011 <sup>11</sup>	0,74 (0,66-0,85) <sup>e</sup>	0,72 (0,65-0,79)	0,84 (0,73-0,96)	0,78 (0,59-1,04)	0,78 (0,65-0,94)
CCT Collaboratos <sup>a,f</sup> , 2012 <sup>12</sup>	0,69 (0,60-0,79)	0,61 (0,50-0,74)	0,88 (0,71-1,09)	0,73 (0,47-1,11)	0,77 (0,60-0,98) <sup>b</sup>

Eventos cardiovasculares mayores: combinado de eventos coronarios mayores, revascularización coronaria y ACV. Eventos coronarios mayores: combinado de infarto de miocardio no mortal y muerte coronaria. Eventos cerebrovasculares: combinado de ACV no fatal y fatal. Los datos del CCT Collaboratos 2010 que se muestran en la tabla corresponden al metaanálisis de los 21 ensayos clínicos de dosis estándar de estatinas frente a control. <sup>a</sup>Los RR se expresan por mmol/l de descenso de colesterol LDL. <sup>b</sup>Sólo ACV no fatal. <sup>c</sup>Datos incluyendo los ensayos con altas dosis de estatinas. <sup>d</sup>Mortalidad atribuible sólo a infarto de miocardio. <sup>e</sup>Se excluye revascularización coronaria. <sup>f</sup>Los datos que se muestran son para pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares mayores entre  $\geq 5\%$  y  $< 10\%$ .

pueden explicarse atendiendo a distintas consideraciones, que se exponen a continuación.

### Selección de ensayos clínicos

Se observa una gran variabilidad en la definición de los criterios de inclusión de los estudios que conforman cada metaanálisis. Algunos trabajos<sup>4,5,7-9,12</sup> incluyeron ensayos clínicos con población superior a 1.000 pacientes. Otros autores seleccionaron hasta un 50%<sup>6,10,11</sup> de estudios con menos de 500 pacientes en cada rama del ensayo.

El tiempo de seguimiento de los ensayos fue escaso en algunos metaanálisis (de 6 meses<sup>10</sup> a 1,5 años<sup>6</sup>), frente a otros que incluyeron estudios a 5 años<sup>4,5,9,12</sup>.

Brugts<sup>7</sup> y Tonelli<sup>10</sup> et al obtienen reducciones de la mortalidad, infarto no fatal y ACV no fatal a expensas de los estudios ASCOT-LLA<sup>13</sup> y JUPITER<sup>14</sup>, sin que los autores aborden en los análisis de sensibilidad cómo se verían afectados los resultados si ambos estudios hubieran sido excluidos. Esta

**Tabla 3** Valoración de la calidad de los metaanálisis, según criterios PRISMA

Metaanálisis	Nº de criterios que cumple (máximo 27)	Identificación del criterio que no cumple
CCT Collaboratos, 2005 <sup>4</sup>	20	2,12,15,17,19,22,25
Thavendiranathan et al, 2006 <sup>5</sup>	21	2,5,12,15,19,22
Mills et al, 2008 <sup>6</sup>	20	2,5,12,15,19,22,27
Brugts et al, 2009 <sup>7</sup>	21	2,5,12,15,19,22
Ray et al, 2010 <sup>8</sup>	21	2,5,12,15,19,22
CCT Collaboratos, 2010 <sup>9</sup>	20	2,12,15,17,19,22,25
Tonelli et al, 2011 <sup>10</sup>	23	2,5,15,22
Taylor F et al, 2011 <sup>11</sup>	25	2,5
CCT Collaboratos, 2012 <sup>12</sup>	20	2,4,15,16,18,19,25

**Tabla 4** Conclusiones extraídas por los investigadores de los metaanálisis seleccionados

Metaanálisis	Conclusiones
CCT Collaboratos, 2005 <sup>4</sup>	El beneficio absoluto de las estatinas depende del riesgo absoluto basal del paciente y de la reducción absoluta de colesterol LDL alcanzada. Es necesario prolongar el tratamiento con estatinas para reducir los niveles de colesterol LDL en todos los pacientes con alto RCV. El objetivo prioritario debería ser alcanzar reducciones absolutas de colesterol LDL y no determinados niveles del mismo
Thavendiranathan et al, 2006 <sup>5</sup>	Las estatinas disminuyeron la incidencia de eventos coronarios, cerebrovasculares y revascularizaciones pero no la mortalidad total o coronaria
Mills et al, 2008 <sup>6</sup>	Se observó una reducción de los eventos cardiovasculares mayores, infarto de miocardio fatal y no fatal y de la mortalidad total y cardiovascular en pacientes sin niveles altos de colesterol LDL. El análisis comparativo de las distintas estatinas frente a placebo o frente al resto de las otras estatinas no mostró significación estadística para ninguna de ellas ni en la mortalidad total ni en la mortalidad cardiovascular
Brugts et al, 2009 <sup>7</sup>	Las estatinas se asociaron a mejoras significativas en la supervivencia y a grandes reducciones en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes sin enfermedad cardiovascular pero con factores de RCV
Ray et al, 2010 <sup>8</sup>	Las estatinas no disminuyeron la mortalidad total por cualquier causa en pacientes con RCV moderado a alto en prevención primaria. Este resultado fue independiente de la reducción o del nivel basal de colesterol LDL
CCT Collaboratos, 2010 <sup>9</sup>	Las reducciones relativas en eventos son independientes de los niveles basales de partida de colesterol LDL. No hubo aumento en la incidencia de la mortalidad no vascular o de cáncer. El objetivo en pacientes con alto RCV debe ser reducir el colesterol LDL al máximo que pueda alcanzarse, sin incrementar el riesgo de miopatía
Tonelli et al, 2011 <sup>10</sup>	Las estatinas se mostraron eficaces en la prevención de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes con bajo RCV (media del 6% de riesgo para muerte o infarto de miocardio no mortal en los próximos 10 años). Las reducciones de riesgo relativo fueron similares a las observadas en pacientes con enfermedad coronaria
Taylor F et al 2011 <sup>11</sup>	Se observaron reducciones en la mortalidad total, en los eventos vasculares mayores y en las revascularizaciones sin incremento en cánceres o dolor muscular en pacientes sin evidencia de enfermedad cardiovascular y en tratamiento con estatinas. Sólo una limitada evidencia demostró que la prevención primaria con estatinas puede ser coste-efectiva y mejorar la calidad de vida del paciente. Debe extremarse la precaución a la hora de prescribir estatinas para la prevención primaria en poblaciones de bajo riesgo cardiovascular
CCT Collaboratos, 2012 <sup>12</sup>	En personas con un riesgo a 5 años de eventos vasculares mayores por debajo del 10%, cada reducción de 1 mmol de colesterol LDL produce una reducción absoluta de eventos vasculares mayores de alrededor de 11 por cada 1000 a 5 años. Este beneficio excede ampliamente a cualquiera de los daños conocidos de la terapia con estatinas. Según las guías actuales, estas personas no serían candidatas a una terapia hipolipemiente con estatinas. Esta publicación sugiere por tanto, la necesidad de una reconsideración de estas guías

consideración es importante si tenemos en cuenta que Tonelli et al<sup>10</sup> extienden sus conclusiones a pacientes de bajo RCV (< 10% en los próximos 10 años), no siendo ambos estudios representativos de esa muestra poblacional. Taylor et al sí excluyeron ambos estudios<sup>11</sup>.

El metaanálisis CCT de 2010<sup>9</sup> reúne un total de 26 ensayos clínicos en prevención primaria y secundaria, pero no se muestran de forma independiente los resultados de ambos grupos. Los autores introducen las mismas recomendaciones para pacientes con o sin enfermedad cardiovascular. Este análisis lleva a los investigadores a recomendar tratamientos más agresivos para toda la población, como rosuvastatina (20 mg), atorvastatina (80 mg) o la asociación de dosis estándares de estatinas más otros hipolipemiantes (presumiblemente ezetimiba). Esta recomendación difícil-

mente puede extraerse de los resultados de los ensayos clínicos del metaanálisis. Recordemos que los estudios realizados con rosuvastatina no han demostrado beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ni existe evidencia de que rosuvastatina reduzca la morbimortalidad en prevención primaria, salvo en pacientes con una proteína C reactiva (PCR) alta<sup>15</sup>. La combinación de estatinas con ezetimiba tampoco ha demostrado aún reducción de la morbimortalidad.

Mills et al<sup>6</sup> extrapolan sus conclusiones a la prevención primaria, a pesar de que el criterio de selección de los ensayos clínicos fue que más del 50% de los pacientes no presentaran enfermedad cardiovascular. No resulta comprensible que los investigadores consideraran los datos del estudio PROSPER<sup>16</sup> en su totalidad como población en prevención

primaria, dado que este estudio mostró los resultados en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular de forma independiente.

### Perfil de riesgo vascular de los pacientes

Mills et al<sup>6</sup> incluyeron 5 estudios con pacientes con enfermedad periférica o arterioesclerosis carotídea y otros 2 con población diabética. El cálculo de los eventos en el grupo control a 3,5 años reflejaría una media de 11% para eventos cardiovasculares y del 6% para la mortalidad total<sup>17</sup>.

Los ensayos incluidos por Tonelli et al<sup>10</sup> muestran población con estenosis aórtica, proteinuria, proteína C reactiva > 2 mg/dl, fibrilación auricular, fallo renal crónico, enfermedad vascular periférica o accidente isquémico transitorio. Los autores reconocen un moderado riesgo de sesgo en los estudios seleccionados. Ello nos lleva a plantearnos hasta qué punto las conclusiones obtenidas pueden extrapolarse a una población de pacientes con bajo RCV, objetivo principal del metaanálisis.

Los dos primeros estudios CCT<sup>4,9</sup> presentaban sus resultados sin diferenciar entre población con o sin enfermedad cardiovascular. La última revisión<sup>12</sup> ya categoriza a los pacientes según su nivel de RCV. Los estudios CCT<sup>4,9,12</sup> son los que incluyen un menor número de pacientes sin enfermedad cardiovascular (tabla 1).

La proporción de mujeres y diabéticos difiere entre los distintos estudios seleccionados, si bien los autores extienden sus recomendaciones a estas poblaciones. Algunos investigadores critican la inclusión de diabéticos en los metaanálisis de prevención primaria con estatinas, al considerar que se trata de una población de más alto riesgo que la no diabética. Tonelli et al<sup>10</sup> excluyen los ensayos con diabéticos por ese motivo. Brugts et al<sup>7</sup>, en su análisis por subgrupos (edad, sexo y diabéticos) muestran una reducción significativa de los eventos coronarios mayores en hombres y en pacientes con edades inferiores a 65 años, y en los eventos cerebrovasculares en pacientes por debajo de 65 años. Los autores interpretan que, al no ser significativo el test de heterogeneidad, no hay diferencias entre los 3 subgrupos analizados. Esto constituye una interpretación errónea del test de la heterogeneidad, que se contradice a su vez, con la reflexión última de la discusión en la que los mismos autores apuntan que *“parece obvio que los varones mayores (> 65 años) con factores de riesgo o mujeres mayores (no especifican edad) con diabetes y factores de riesgo, constituyen el grupo de más alto riesgo”*. Esta afirmación no puede extraerse de los resultados del metaanálisis.

### Resultados en salud

#### Eventos cardiovasculares

El metaanálisis CCT<sup>4</sup> refiere un beneficio absoluto a 5 años en términos de morbimortalidad vascular de 4-6% (nº de pacientes necesarios a tratar [NNT] = 17-25) en pacientes con cardiopatía coronaria, un 2-3% (NNT = 32-52) para pacientes de moderado-alto riesgo sin evidencia de cardiopatía isquémica y un 3-5% (NNT = 19-33) para diabéticos. Tonelli et al<sup>10</sup> obtienen un NNT de 250 para prevenir una muerte en 2 años en pacientes de bajo riesgo. CTT et al<sup>12</sup>

obtienen NNT a un año de 553 y de 213 para evitar un evento cardiovascular mayor en pacientes con RCV < 5% o ≥ 5% a < 10%, respectivamente, y por cada mmol/l de reducción de colesterol LDL. Estos datos difieren considerablemente de los que obtienen cuando consideran pacientes con RCV ≥ 10% a < 20% (NNT = 185), ≥ 20% a < 30% (NNT = 94) o ≥ 30% (NNT = 46).

Aproximadamente el 79% de los eventos cardiovasculares mayores no son evitados por la adición de estatinas a los tratamientos vasculares. Esto supone que el 94-98% de los pacientes con RCV moderados, altos o muy altos no se van a beneficiar del tratamiento con estatinas y quedarán expuestos a sus efectos adversos. Esta modesta aportación en términos absolutos es similar a la que aportan el tratamiento antihipertensivo<sup>18</sup> o la optimización del control glucémico mediante metformina en diabéticos con sobrepeso<sup>19</sup> y mayor que la protección que proveen los antiagregantes<sup>20</sup>. No hay que olvidar que en medicina preventiva se establecen predicciones, a diferencia de la medicina diagnóstica, donde se comprueban acontecimientos ocurridos. La incertidumbre a la que está sujeta el profesional determina esta pobre pero significativa aportación de los fármacos y convierte en capital el trabajo clínico de categorizar el riesgo absoluto de los individuos. Fallos en esta materia y bajas tasas de cumplimiento terapéutico convierten fácilmente en nula la aportación que, en términos reales, pueden conferir los medicamentos preventivos.

#### Mortalidad

Los datos de mortalidad total son los que generan un mayor grado de discordancia entre los distintos estudios. Hay que destacar que sólo el metaanálisis de Ray et al fue diseñado para analizar esta variable de resultado final, no obteniendo significación estadística<sup>8</sup>. Los resultados de este metaanálisis tienen dos puntos de interés: se ha realizado sólo en prevención primaria y analiza una variable difícilmente cuestionable o sujeta a decisiones diagnósticas como es la mortalidad. El estudio JUPITER<sup>15</sup> fue el único de los 11 incluidos en el metaanálisis de Ray et al<sup>8</sup> que aportó una reducción significativa en la mortalidad total. Las distintas simulaciones realizadas por los investigadores, excluyendo la población diabética, tampoco modificaron la mortalidad total. El resultado de este metaanálisis contrasta con el obtenido por CTT<sup>4,9</sup>, Mills<sup>6</sup>, Brugts<sup>7</sup>, Tonelli<sup>10</sup> y Taylor et al<sup>11</sup>. La inclusión de pacientes con y sin enfermedad cardiovascular previa así como las interrupciones de los ensayos antes del tiempo previsto pueden haber llevado a una sobrestimación de los beneficios de las estatinas en la mortalidad total en prevención primaria. El resultado de Ray et al<sup>8</sup> coincide con el obtenido por Thavendiranathan<sup>5</sup> y por CTT et al<sup>12</sup> en todos los estratos de RCV. El dato aportado por Mills et al<sup>6</sup> se sitúa en el límite de la significación estadística (RR = 0,93; IC 95%: 0,87-0,99) pero aducen que obtienen significación estadística en la mortalidad total porque incluyeron un mayor número de estudios que Thavendiranathan et al<sup>5</sup>. No mencionan, sin embargo, otros factores que pudieran estar condicionando este resultado como el tipo de estudios incluidos o un nivel de RCV más alto de su población. Taylor et al<sup>11</sup> incluyeron al estudio ALLHAT-LLT y ASCOT-LLA en su análisis de sensibilidad, observando una atenuación del resultado en la mortalidad total (RR: 0,91; IC 95%: 0,84-99). Estas consideraciones nos plantean un alto grado de incertidumbre sobre

la eficacia real de las estatinas en la reducción de la mortalidad total en pacientes sin enfermedad cardiovascular y reflejan la importancia de una adecuada selección de los pacientes a la hora de establecer resultados concluyentes en mortalidad.

### Relación entre incidencia de eventos cardiovasculares y nivel de colesterol LDL

Mills et al<sup>6</sup> no encontraron una relación entre reducción de colesterol LDL y morbimortalidad, lo que interpretan pueda deberse a “*los efectos pleiotrópicos de las estatinas*”. Ray et al<sup>8</sup> tampoco lograron correlacionar los niveles lipídicos con la reducción relativa de la mortalidad total. Los resultados de los metaanálisis CCT<sup>4,9</sup> son bien distintos en este sentido, dado que se adhieren al respaldo de la hipótesis log-lineal, que predice una reducción lineal de la morbimortalidad vascular en función de la reducción del colesterol LDL. Es decir, cuanto más se reduzca el nivel de colesterol, mayor será la reducción en la morbimortalidad. Sorprende que la revisión de 2010<sup>9</sup> base sus recomendaciones de tratamiento en la reducción relativa de riesgo (RRR) y no en la valoración absoluta de riesgo, como apuntaban en 2005. Manejar sólo valores de RRR lleva implícita la consideración de que cuanto más se reduce el colesterol más baja el RCV. Esto es un concepto erróneo que no debe trasladarse en recomendaciones de tratamiento. Los RRR pueden ser útiles para hacer estimaciones sobre la validez externa de los resultados, pero la cuantificación de los beneficios clínicos debe ser medida a través de parámetros como la reducción absoluta del riesgo o del NNT. Aquellos pacientes que presenten un RCV basal más alto serán los que obtendrán un mayor beneficio con el tratamiento. Por ello, la hipótesis log-lineal puede ser rebatida desde varios puntos de vista:

1. Los resultados de CCT<sup>4</sup> son los primeros que ayudan a desbancar el concepto de esta hipótesis. Los autores muestran una reducción media de colesterol LDL de 42 mg/dl (13,5-68,3 mg/dl), correspondiente a una disminución de colesterol LDL del 29% (9,32-47,1). Estos datos se asociaron con una reducción del 21% (19-23%) en los eventos cardiovasculares. En rigor, el beneficio de la reducción del 19-23% de los eventos cardiovasculares se podría obtener con reducciones de colesterol LDL comprendidas en ese intervalo de confianza (9,32-47,1). Una reducción media del 30% del colesterol LDL de partida podría ser suficiente para alcanzar todos los beneficios esperados de las estatinas. Este concepto permite sustituir los tradicionales objetivos de consecución de determinados niveles de colesterol LDL por otro basado en el porcentaje de reducción del colesterol LDL basal. Esto conllevaría a optimizar las dosis de estatinas, minimizar los efectos adversos con el máximo beneficio preventivo y evitar dosificaciones y combinaciones agresivas, que solamente contribuyen a reducir el colesterol pero no el RCV del paciente.
2. Los resultados de Durrington<sup>21</sup> también desafían la hipótesis log-lineal al observar que los intervalos de confianza de las RRR a nivel coronario de los distintos estudios se solapaban para disminuciones del colesterol LDL entre

25-30% del colesterol de partida. Por tanto, no había una relación lineal entre reducción de colesterol LDL y disminución de morbimortalidad.

3. El estudio HPS<sup>22</sup> confirmó estas apreciaciones, al no distinguir beneficios adicionales entre los pacientes que obtuvieron reducciones inferiores al 38% del colesterol LDL de partida respecto de los que respondieron con reducciones superiores al 47%.

### Implicación de los resultados en el abordaje de la hipercolesterolemia

La aceptación de la relación log-lineal entre la reducción de colesterol LDL y la disminución de eventos cardiovasculares convertiría en irrelevante el concepto de hipercolesterolemia, lo cual entraría en contradicción con lo que muestran los ensayos clínicos. Las intervenciones con estatinas en sujetos de alto riesgo coronario, con colesterol LDL inferior a 130 mg/dl, dan como resultado efectividad en términos absolutos inferiores al 1%. Y todo ello en poblaciones donde el colesterol es 3-5 veces más predictivo de enfermedad coronaria que en nuestro país y con tasas de cumplimiento terapéutico superiores al 70% en los ensayos clínicos<sup>23</sup>. Estos datos, trasladados a nuestro país, arrojarían una efectividad cercana al cero, con una alta probabilidad. No hay que olvidar que los beneficios de las estatinas, en la mayoría de los ensayos clínicos, se consiguen con dosis más altas que las empleadas en la práctica clínica, lo que contribuye también a no esperar los mismos resultados obtenidos en los ensayos.

### Cuestiones por resolver

Los últimos metaanálisis publicados siguen sin aportar luz a las recomendaciones de objetivos terapéuticos de niveles plasmáticos de colesterol, que generan tantas discrepancias entre guías de práctica clínica y sociedades científicas.

No disponemos en prevención primaria de ensayos clínicos que hayan evaluado la relación entre alcanzar determinados niveles de colesterol y una disminución de eventos clínicos. Algunas guías de práctica clínica ya establecen como recomendación el no fijar objetivos de colesterol y recomiendan alcanzar una reducción del 30% del colesterol total o LDL inicial para asegurar los beneficios de la intervención<sup>3</sup>. Cuanto más elevado sea el nivel de colesterol LDL de partida, mayores serán los beneficios<sup>1,14,21-23</sup>. El nivel de colesterol LDL alcanzado no es un predictor independiente del grado de reducción del riesgo cardiovascular. El estudio ILLUMINATE<sup>24</sup> constató una disminución extra del colesterol LDL con torcetrapib y un aumento de la mortalidad. Ello demuestra que las variables robustas deben ser el objetivo principal de cualquier ensayo que pretenda cambiar la práctica clínica.

Se echa en falta en los metaanálisis la evaluación de los daños asociados a las estatinas como la miopatía, disfunción hepática o la incidencia de diabetes. Tampoco nos permiten concluir sobre su eficacia en población de bajo riesgo, donde la incidencia de efectos adversos puede ser superior a los potenciales beneficios de las estatinas. La eficacia de estos fármacos ha sido demostrada en ensayos clínicos a corto plazo y en pacientes de 60-70 años, pero resulta incierto si

el riesgo puede ser mayor al beneficio en pacientes más jóvenes, con menor RCV y que tomen estatinas durante 3 o 4 décadas. La exclusión de pacientes con comorbilidades en los ensayos limita a su vez la generalización de la indicación de las estatinas en pacientes sin enfermedad cardiovascular. Taylor et al<sup>11</sup> recomiendan especial prudencia en la prescripción de estatinas para la prevención primaria en personas con bajo RCV.

Hay que resaltar que, conociéndose la gran repercusión del control de los factores de riesgo en el abordaje de la prevención de la enfermedad cardiovascular, los últimos metaanálisis publicados no evalúan otras posibles intervenciones ni comparan los efectos con medidas no farmacológicas, que deberían ser priorizadas en todos los pacientes antes del inicio de tratamiento con una estatina. Los individuos con riesgos moderados y bajos, en los cuales se van a dar la mayor parte de los episodios coronarios, obtienen escasos beneficios de las estatinas como intervención preventiva y requieren de otras intervenciones más potentes, como la abstención del hábito tabáquico, ciertos cambios dietéticos e incrementos en la actividad física.

## Conclusiones

Los resultados de los metaanálisis muestran importantes limitaciones a la hora de realizar un análisis comparativo. Se observan sesgos en los criterios de inclusión de los estudios, en la diferente proporción de pacientes sin enfermedad cardiovascular, diabéticos o mujeres, en la selección de ensayos interrumpidos prematuramente, en el tiempo de seguimiento, en las definiciones de objetivos y de enfermedad, en la exposición de las conclusiones diferenciando pacientes con bajo o alto RCV e incluso en la financiación por la industria farmacéutica.

La lectura crítica de los mismos nos permite concluir que la modesta aportación de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares podría obtenerse en personas de alto y muy alto riesgo cardiovascular, y que además presentan un nivel de colesterol LDL por encima de 130 mg/dl. Ello debería llevar al clínico a reflexionar sobre la idoneidad de los tratamientos instaurados en pacientes en los que la relación beneficio-riesgo con estatinas pudiera no ser favorable a largo plazo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- Smith SC, Benjamin EJ, Bonow R, Braun L, Creager M, Franklin B, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation Endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2432-46.
- NICE. Lipid modification cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:267-78.
- Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart A, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. *Arch Intern Med*. 2006;166:2307-13.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-81.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
- Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1024-31.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
- Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183(16):E1189-202.
- Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art n°: CD004816. DOI:10.1002/14651858.CD004816.pub4.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering of LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000100.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C reactive protein (JUPITER). *N Engl J Med*. 2008; 359:2195-207.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.

17. McAlister FA. ACP Journal Club. Review: Statins are effective for prevention of cardiovascular events in patients without coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2009;150(8): JC4-5.
18. BPLTTC. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362: 1527-35.
19. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12.
20. Hayden M, Pignone M, Phillips, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136:161-72.
21. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet.* 2003;362 (9385):717-31.
22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
23. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem. *Ann Intern Med.* 2006; 145:520-30.
24. Barter P, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events (ILLUMINATE). *NEJM.* 2009;357-22.